Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита (2013): использование глюкокортикоидов

Чичасова Н.В.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой» РАМН, Москва, Россия
115522, Москва, Каширское ш., 34А

В статье обсуждается место глюкокортикоидов (ГК) в современной стратегии лечения ревматоидного артрита (РА) согласно рекомендациям EULAR 2013 г. Приведен обзор основных исследований ГК за весь период применения этих препаратов в лечении РА. Обсуждаются сложности, позитивные и негативные стороны использования ГК при РА, возможности их влияния на прогрессирование деструкции в мелких суставах кистей и стоп.

В связи с получением в последние годы новых данных рекомендация EULAR 2013 г. по ведению больных РА в отношении ГК сформулирована следующим образом: «В качестве компонента стратегии лечения в течение первых 6 мес болезни следует рассматривать применение низких доз ГК (в комбинации с одним или несколькими базисными противовоспалительными препаратами)». Особо подчеркивается, что ГК следует отменить как можно быстрее, насколько это возможно с клинической точки зрения. Термин «низкая доза ГК» подразумевает назначение преднизолона в дозе ⩽7,5 мг/сут.

Ключевые слова: *ревматоидный артрит; глюкокортикоиды; ведение больных; рекомендации EULAR.*

Контакты*: Наталья Владимировна Чичасова;* ***kafedrarheum@yandex.ru***

Для ссылки: *Чичасова НВ. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита (2013): использование глюкокортикоидов. Современная ревматология. 2014;(2):28–34.*

EULAR recommendation for the management of rheumatoid arthritis (2013): glucocorticoid use

Chichasova N.V.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia
Kashirskoe Sh. 34A, Moscow, 115522

The role of glucocorticoids (GCs) in the current strategy of treating rheumatoid arthritis (RA) according to the EULAR 2013 recommendation is discussed. The main studies focused on GCs since they started to be used to treat RA are reviewed. The difficulties, advantages, and drawbacks of using GCs to treat RA, as well as possibilities to affect progression of destruction in small joints of the hands and feet, are discussed.

Since new data have recently been obtained, EULAR recommendations 2013 for the management of RA patients states the following for GCs: «The use low doses of GCs (combined with one or several disease-modifying anti-rheumatic drugs) should be considered as a component of the treatment strategy during the first six months of the disease». It is particularly emphasized that GCs should be abandoned as soon as it is possible from the clinical viewpoint. The term «low dose of GC» means prednisolone prescribed at a dose ⩽7.5 mg/day.

Keywords*: rheumatoid arthritis; glucocorticoids; management of patients; EULAR recommendations.*

Contacts*: Natal'ya V. Chichasova;* ***kafedrarheum@yandex.ru***

Reference:*: Chichasova NV. EULAR recommendation for the management of rheumatoid arthritis (2013): glucocorticoid use. Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal. 2014;(2):28–34. (In Russ.)*

DOI: *http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-2-28-34*

Глюкокортикоиды (ГК) используются в лечении многих ревматических заболеваний в качестве базисной противовоспалительной терапии. Место ГК в лечении ревматоидного артрита (РА) широко обсуждается ревматологическим сообществом уже более 50 лет [1–7]. Открытие чрезвычайно высокой эффективности ГК при РА явилось прорывом в лечении этого заболевания и послужило основанием для присуждения в 1950 г. Нобелевской премии по медицине американским ученым P.S. Hench, E.C. Kendall и T. Reichstein. В первом сообщении об использовании кортизона при РА P.S. Hench и соавт. [8] описывали «драматическое» улучшение симптомов РА у 16 больных. Интересно, что длительность РА у них была менее 5 лет, а у 8 из 16 – менее 2 лет. Авторы считали, что кортизон эффективен при ранних воспалительных процессах, а не при более поздних пролиферативных изменениях в синовии. Отмена кортизона сопровождалась потерей эффекта. Оптимальной считалась доза кортизона 100 мг, которая позднее была уменьшена. В 1959 и 1960 гг. появилось сообщение о первом контролируемом 3-летнем сравнительном исследовании больных РА с длительностью болезни менее 2 лет, которым назначали преднизолон в разовой суточной дозе >20 мг с последующим ее снижением

через 1 год до 10 мг (n=45) и аспирин или другие анальгетики (n=39) [9, 10]. Исследование показало превосходство преднизолона в 1–3-й год в отношении боли, припухлости, функционального состояния и развития деструкции в мелких суставах, особенно в 1-й год. Тяжелые нежелательные реакции отмечались при приеме 20 мг/сут преднизолона. Таким образом, стало очевидно, что неизбежно развивающиеся тяжелые токсические реакции при длительном приеме высоких доз ГК (>20 мг/сут преднизолона) при РА полностью нивелируют благоприятный эффект лечения [11].

Вследствие этого стали использоваться различные режимы ГК-терапии при РА: альтернативный режим, внутривенное введение, депо-инъекции, причем эти режимы стали применять при отсутствии рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Почти за 30 лет (с 1966 по 1994 г.) для проведения метаанализа [12] удалось отобрать всего 9 исследований (в среднем длительностью 7 мес каждое), посвященных сравнению ГК с анальгетиками. Кроме того, как показал анализ базы данных (**A**rthritis, **R**heumatism, and **A**ging **M**edical **I**nformation **S**ystem – ARAMIS), у пациентов РА, леченных ГК, риск преждевременной летальности был в 1,5 раза выше, чем у пациентов, не получавших ГК [13].

После появления доказательств эффективности базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) был сформулирован еще один подход к использованию ГК при РА – в качестве «bridge therapy». В первом 18-недельном РКИ этой стратегии [14] преднизолон назначали в начале терапии парентеральными препаратами золота в дозе 10 мг/сут в первые 12 нед, 7,5 мг/сут на 13-й и 14-й неделе, 5 мг/сут на 15-й и 16-й неделе и 2,5 мг/сут на 17-й и 18-й неделе. Пациенты контрольной группы получали плацебо. За первые 12 нед улучшение было отмечено у 60% больных, но по мере снижения дозы преднизолона практически у всех пациентов (58%) развилось обострение. Различий в рентгенологическом прогрессировании между группами не было. Поэтому авторы не рекомендовали «bridge therapy» для больных РА. Неудача применения короткого курса преднизолона в начале лечения БПВП сформировала представление об использовании относительно низких доз ГК длительно для достижения контроля за течением РА. Несмотря на отсутствие РКИ, к 90-м годам прошлого века пероральные ГК получали около 60–70% больных РА [15].

Этот исторический экскурс показывает, что уже с 50-х годов XX в. для ревматологов стало аксиомой, что назначение ГК в относительно низких дозах оправдано в ранних стадиях РА, а высокие дозы используются только по строгим показаниям:

• очень высокая активность ревматоидного процесса, в том числе с явлениями генерализованного васкулита (лихорадка, потеря массы тела, анорексия и др.);

• тяжелые осложнения терапии БПВП.

В остальных случаях назначение при РА ГК в высоких дозах и в течение длительного времени абсолютно противопоказано и может рассматриваться как серьезная врачебная ошибка.

Однако быстрый противовоспалительный и обезболивающий эффект ГК привел к частому их назначению в разных лекарственных формах (перорально, внутрисуставно, внутривенно), подчас в неадекватных дозах, что способствует развитию тяжелых осложнений. Помимо остеопороза, синдрома Кушинга, катаракты, стероидного диабета, при РА быстро развивается кортизонозависимость, увеличивается частота коморбидных инфекций, что приводит к перерывам в базисной терапии, утяжеляет течение болезни, уменьшает продолжительность жизни пациентов. Однако вокруг вопроса о том, каково место «низких» доз ГК в лечении «раннего» РА развернулись горячие споры [1–3, 7], которые должны были выяснить, что считать «низкими» дозами ГК, какова оптимальная давность РА для использования ГК и какова оптимальная длительность их применения.

Тем не менее в 2005 г. при оценке данных систематических обзоров и метаанализов [16] было заключено, что ГК, обычно в низких дозах, исследовались в краткосрочных исследованиях с целью оценки их влияния на симптомы РА: в большом количестве РКИ, длительностью менее 2 нед, показано достоверное уменьшение боли и болезненности по сравнению с плацебо и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП, контроль) [17]. Данных о длительном использовании (более 3 мес) ГК меньше, но обычно сообщается об уменьшении симптомов активности болезни. Метанализ показал, что при длительном применении ***эффект ГК не отличается от эффекта аспирина и плаквенила*** [18].

В систематическом обзоре EULAR 2010 г. [19] было отмечено, что:

• «bridge-therapy» – сравнение с плацебо или НПВП – эффективна в отношении симптомов РА, функции и деструкции (длительность исследований – до 2 лет);

• добавление ГК к БПВП эффективно (длительность исследований – 1–2 года);

• специальных исследований эффективности ГК в ранней и более поздней стадии РА не проводилось.

В заключении обзора констатировалось, что оптимальные дозы, показания, время и длительность назначения к настоящему времени не изучены.

В рекомендациях EULAR 2010 г. [20] по ведению больных РА в отношении ГК рекомендация была сформулирована следующим образом: «Добавление ГК в низких или умеренных дозах к синтетическим БПВП, применяемым в виде монотерапии или в комбинации, может быть полезно как начальная кратковременная терапия, но она должна быть отменена так быстро, как позволяет клиническая картина». Отмечалось, что ГК имеют не только противовоспалительные, но и болезнь-модифицирующие свойства [21, 22]. Рекомендованная доза ГК составляла ⩾10 мг/сут, однако для достижения более быстрого эффекта разрешалось кратковременное использование и более высоких доз. При этом авторы благоразумно отмечали, что увеличение эффекта по мере увеличения дозы ГК в сравнительном аспекте не исследовалось. Авторы подчеркнули, что длительное использование ГК ведет к развитию нежелательных реакций, хотя сроки «кратковременного» или «длительного» использования ГК при РА не определены.

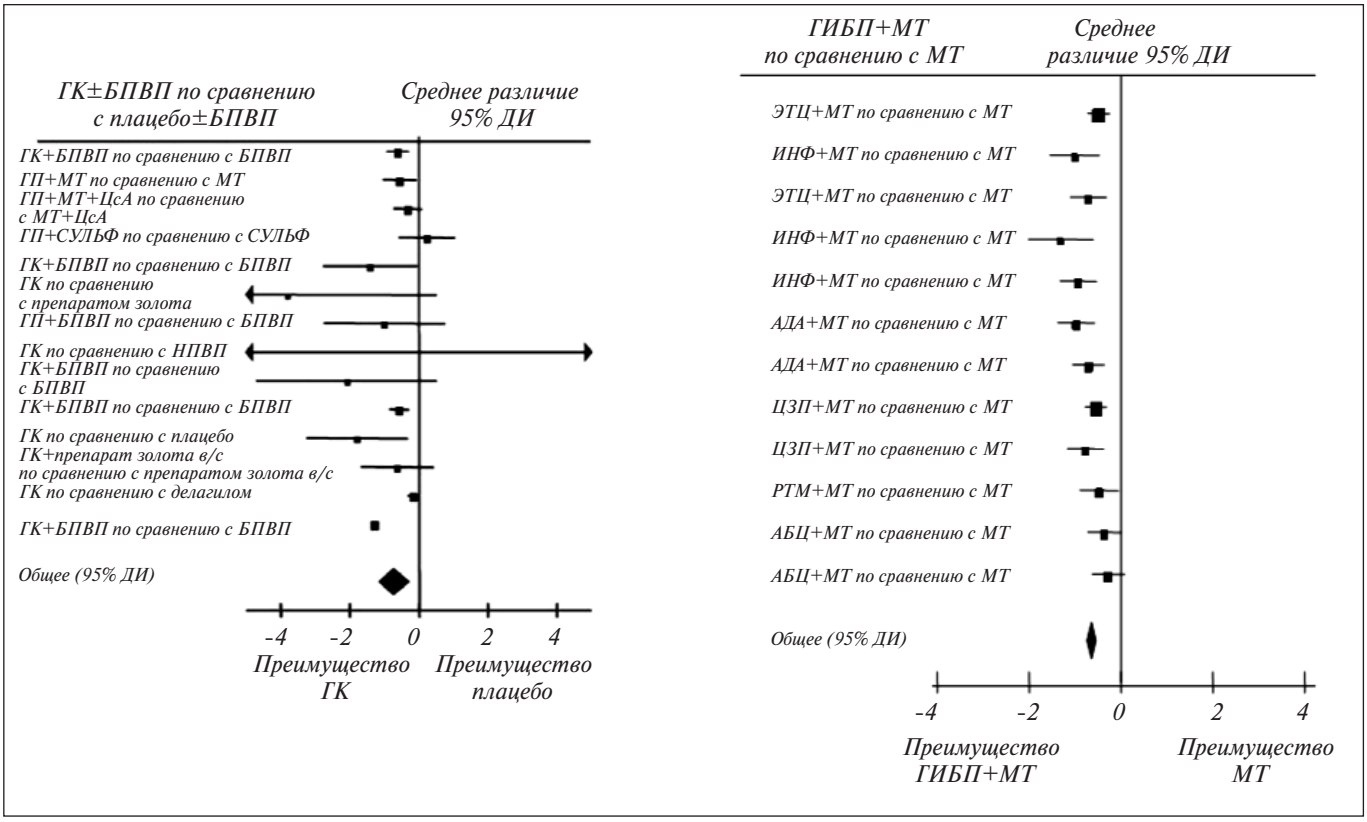
В последних рекомендациях EULAR 2013 г. [23] эта рекомендация претерпела изменения: **«В качестве компонента стратегии лечения в течение первых 6 мес болезни следует рассматривать применение низких доз ГК (в комбинации с одним или несколькими БПВП)»**. Как и в рекомендациях 2010 г., особо подчеркивается, что ГК следует отменить ***так быстро, насколько это возможно с клинической точки зрения***. Термин «низкая доза ГК» подразумевает назначение преднизолона в дозе ⩽7,5 мг/сут [24].

Изменение этой формулировки связано с получением в последние годы новых данных, объединенных в систематиче-

Таблица **1**. *Эффективность низких и умеренных доз ГК при РА по данным РКИ и продленного наблюдения после окончания исследования*

Исследование	Протокол лечения ГК (доза в пересчете на преднизолон)	Результаты лечения ГК в сравнении с контрольной группой		
		клинический эффект	влияние на деструкцию	период наблюдения после отмены ГК
J.R. Kirwan и соавт., 1995; n=128 (ГК–61; контроль – 67)	7,5 мг + БПВП	9 мес: уменьшение боли, нарушения функции и составного индекса	Уменьшение появления эрозий	1 год: деструкция возобновлялась после отмены ГК
COBRA, M. Boers и соавт., 1997, n=155 (ГК – 76; контроль – 79)	60 мг со снижением до 0 за 28 нед + МТ + СУЛЬФ	Улучшение самочувствия, утренней скованности, уменьшение СОЭ, суставного индекса	Снижение общего счета Шарпа	4–5 лет: уменьшение DAS28, рентгенологического прогрессирования
BeSt, Y.P. Goekoop-Ruiterman и соавт., 1997; n=508 (ГК – 135, контроль – 375)	60 мг со снижением до 0 за 28 нед + МТ + СУЛЬФ	2 года: уменьшение DAS28 и HAQ	То же	2 года: уменьшение рентгенологического прогрессирования
Hansen и соавт., 1999; n=102 (ГК – 51; контроль – 51)	6 мг + БПВП	2 нед: улучшение суставного индекса, уменьшение HAQ и уровня СРБ; 6 мес: различий нет	Нет различий в счете Ларсена	–
FIN-Ra-Co, T. Mottonen и соавт., 1999; n=199 (ГК – 97; контроль – 98)	5 мг + МТ + СУЛЬФ + Ах	2 года: улучшение ответа по ACR50	Уменьшение числа эрозий и счета Ларсена	–
A.A. van Everdingen и соавт., 2002; n=81 (ГК – 41; контроль – 40)	10 мг (без БПВП, через 6 мес при отсутствии эффекта + СУЛЬФ)	6 мес: улучшение самочувствия, уменьшение боли и использования НПВП/анальгетиков	Снижение общего счета Шарпа	3 года: уменьшение рентгенологического прогрессирования
TICORA, C. Grigor и соавт., 2004; n=110 (ГК – 55; контроль – 55)	Внутрисуставно систематически в каждый припухший сустав в начале использования каждого нового БПВП, *per os* ГК как часть step-up-стратегии с СУЛЬФ, МТ, плаквенилом и ЦСА	18 мес: уменьшение DAS	Снижение общего счета Шарпа	–
WOSERACT, H.A. Capell и соавт., 2004; n=128 (ГК – 61; контроль – 67)	7 мг + СУЛЬФ	2 года: нет достоверных различий в боли, суставном индексе, HAQ, СОЭ или уровне СРБ	Нет достоверных различий в общем счете Шарпа	–
LDPT, S. Wassenberg и соавт., 2005; n=76 (ГК – 34, контроль – 42)	5 мг + в/м препарат золота или МТ	6 мес: уменьшение суставного индекса Томпсона	2 года: снижение общего счета Шарпа	–
BARFOT, B. Svensson и соавт., 2005; n=259 (ГК – 119; контроль – 139)	7,5 мг + БПВП	2 года: улучшение DAS28, HAQ, функционального состояния	Снижение общего счета Шарпа	–
CARDERA, H.K. Choy и соавт., 2008; n=376 (ГК – 131; контроль – 236)	60 мг со снижением до 0 + МТ или МТ + ЦСА	2 года: улучшение качества жизни, DAS28, функционального состояния	Уменьшение счета Ларсена, более эффективна тройная комбинация	–

Примечание. Ах – аминохинолиновые препараты; в/м – внутримышечно; ЦСА – циклоспорин А.



Данные метаанализа исследований влияния ГК в комбинации с БПВП по сравнению с комбинацией ГИБП и БПВП на структурные проявления РА [39]. Здесь и в табл. 2: ИНФ – инфликсимаб; ЭТЦ – этанерцепт; АДА – адалимумаб; ЦЗП – цертолизумаба пэгол; РТМ – ритуксимаб

ческом обзоре литературы [25]. Отмечается, что комбинация ГК с БПВП улучшает результаты лечения (клинические, функциональные и структурные параметры) [26–29] и по эффективности сопоставима с комбинацией генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и метотрексата (МТ) [30, 31]. Монотерапия ГК не рекомендуется и может назначаться ***только в виде исключения***, когда применение всех других БПВП и ГИБП противопоказано. Отдельно Комитет EULAR отметил, что опубликовано мало данных о безопасности низких доз ГК, но в целом есть сообщения о приемлемом профиле их безопасности [32] и о том, что при лечении ГК должна проводиться профилактика осложнений [33]. Эти положения согласуются и с данными систематических обзоров литературы [25, 34]. Вопросы безопасности ГК-терапии вызвали жаркие дебаты членов Комитета EULAR. Компромисс был достигнут в отношении уточнения рекомендации «короткое время», что определено как менее 6 мес. Только 73% членов Комитета были согласны с этим пунктом.

Таким образом, Комитет заключил: ГК должны использоваться при РА в качестве «bridge therapy», продолжительность которой ограничивается 6 мес, в идеале ГК далее должны быть отменены. Применение ГК в развернутой стадии РА и внутрисуставное введение ГК специально не обсуждались.

Заключая обзор подходов в терапии ГК при РА, можно отметить, что во второй декаде XXI в. вновь рекомендуется короткое использование ГК в низких дозах и при раннем РА. По-прежнему актуально изучение безопасности ГК, поскольку хорошо известны их отсроченные нежелательные эффекты, включая остеонекроз, кортизонозависимость [35, 36]. Относительно краткосрочные исследования комбинации ГК с БПВП не позволяют однозначно говорить и об их более высокой эффективности по сравнению с монотерапией МТ (особенно после широкого внедрения в практику его подкожной формы) [37]. Хотя ряд РКИ показал положительное влияние ГК на структурные изменения, необходимы дополнительные длительные исследования. Как видно из данных табл. 1, длительность большинства РКИ, посвященных оценке «болезнь-модифицирующего» действия ГК, не превышала 3 лет. При этом продолжение наблюдения за больными до 11 лет в исследовании COBRA [38] показало, что количество эрозий в группе, получавшей преднизолон (группа COBRA), было больше, чем в контрольной группе, леченной сульфасалазином – СУЛЬФ (52 против 42), кроме того, в группе COBRA достоверно чаще требовалось лечение артериальной гипертензии, а также прослеживалась отчетливая тенденция к увеличению частоты стероидного диабета, катаракты, гиперхолестеринемии, рака и инфекций.

Другие коморбидные состояния, такие как кардиоваскулярные заболевания, встречались в группах с одинаковой частотой. На рисунке представлены данные метаанализа исследований влияния ГК в комбинации с БПВП по сравнению с комбинацией ГИБП и БПВП на структурные проявления РА [39]. Данный анализ также нуждается в уточнении, так как в исследованиях использовались разные дозы ГК, в ряде исследований участвовало ограниченное количество больных. Обращает на себя внимание то, что отсутствие преимущества ГК в отношении структурных изме-

Таблица **2**. *Предикторы госпитализации по поводу пневмонии*

Препарат	Все больные			Отобранные по полу, возрасту, сопутствующим заболеваниям и т. д.		
	ОР	p	95% ДИ	ОР	p	95% ДИ
Преднизолон, все дозы	**2,3**	0,001	1,9–2,7	1,7	0,001	1,5–2,1
Без преднизолона	1,0			1,0		
Преднизолон, 5 мг/сут	1,7	0,001	1,4–2,1	1,4	0,001	1,1–1,6
Преднизолон, 5–10 мг/сут	2,9	0,001	2,3–2,7	2,1	0,001	1,7–2,7
Преднизолон >10 мг/сут	**3,1**	0,001	2,2–4,3	2,3	0,001	1,6–3,2
МТ	1,0	0,951	0,9–1,2	1,0	0,884	0,8–1,2
Гидроксихлорохин	0,8	0,011	0,6–0,9	0,9	0,331	0,7–1,1
ЛЕФ	1,3	0,003	1,1–1,6	1,3	0,036	1,0–1,5
СУЛЬФ	0,6	0,027	0,4–1,0	0,7	0,053	0,4–1,0
ИНФ	**1,5**	0,001	1,3–1,7	1,2	0,182	0,9–1,4
ЭТЦ	0,7	0,013	0,5–0,8	0,8	0,051	0,6–1,0
АДА	1,4	0,257	0,8–2,3	1,1	0,816	0,6–1,8

Примечание. ЛЕФ – лефлуномид.

Таблица **3**. *Факторы риска серьезных инфекций при РА*

Параметр	Модель, оцененная в оригинальной когорте ОР (95% ДИ)	Модель, оцененная в валидизированной когорте ОР (95% ДИ)
Возраст:		
<60	1,0	1,0
60–80	1,5 (1,15–1,95)	1,53 (0,98–2,40)
⩾80	2,36 (1,71–3,24)	2,18 (1,21–3,91)
Серьезные инфекции в анамнезе:		
нет или >3 лет назад	1,0	1,0
в последний год	3,48 (2,67–4,54)	10,13 (6,00–17,12)
в последние 2–3 года	1,95 (1,45–2,63)	5,59 (2,69–11,64)
Внесуставные проявления РА	1,86 (1,33–2,60)	1,59 (0,98–2,32)
СОЭ, мм/ч:		
<30	1,0	1,0
30–50	1,20 (0,93–1,55)	1,50 (0,98–2,32)
⩾50	1,84 (1,45–2,34)	1,05 (0,54–2,03)
ГК:		
не использовали	1,0	1,0
⩽10 мг/сут	1,74 (1,35–2,24)	2,14 (1,42–3,23)
>10 мг/сут	3,60 (1,90–6,82)	3,97 (1,79–8,82)
Коморбидность:		
нет	1,0	1,0
1	1,96 (1,55–2,49)	1,25 (0,77–2,05)
>1	2,79 (2,17–3,58)	2,67 (1,45–4,90)

нений показано в сравнении с хлороквином и СУЛЬФ, которые, по данным многочисленных РКИ, уступают МТ по эффективности.

Представляется, что внедрение в повседневную практику стратегии «Treat to target» [40] позволит добиваться большего эффекта БПВП и минимизировать частоту назначения ГК при РА. Невозможность полной отмены ГК из-за кортизонозависимости приводит к отмечаемому многими авторами увеличению риска развития серьезных инфекций даже при использовании низких доз ГК (табл. 2, 3) и особенно при увеличении суточной дозы до ⩾10 мг [41, 42]. Развитие серьезных инфекций, помимо того что это требует серьезного стационарного лечения, приводит к перерывам в лечении и БПВП, и ГИБП, что может спровоцировать обострение РА и ухудшить исход болезни. Хорошо известно, что лечение ГК должно сопровождаться немедленным на-

Таблица **4**. *Исходы РА в зависимости от дозы и длительности приема преднизолона*

Параметр	1-я группа	2-я группа (<7,5 мг/сут)	3-я группа (>7,5 мг/сут)	p
DAS28 (SD)	4,15 (1,38)	4,09 (1,37)	4,59 (1,47)	0,08
HAQ	1,25	1,63	2,11	<0,001
Хирургическое лечение суставов, %	23,1	36,2	50,8	<0,001
Прием аспирина, %	14,9	12,1	25,4	0,092
Прием статинов, %	17,8	17,2	30,5	0,073
Прием антигипертензивных препаратов, %	38,4	37,9	67,8	<0,001

значением противоостеопоротической терапии, что удорожает лечение [33] и не всегда предупреждает развитие остеопоротических переломов. Так, среди 30 262 больных, находившихся в базе данных British General Practice [43], переломы были у 2460 (8%); факторы риска переломов: 1) длительность РА >10 лет (ОР 3,4; 95% ДИ 3,0–4,9); 2) низкий индекс массы тела (ОР 3,9; 95% ДИ 3,1–4,9); 3) прием ГК (ОР 3,4; 95% ДИ 3,0–4,0). Отмечено, что у женщин старше 65 лет с низким индексом массы тела прием ГК увеличивает 5-летний риск перелома в 5,7 раза (95% ДИ 5,3–6,9). Даже прием низких доз при длительности их приема >6 мес вызывает отчетливое ухудшение отдаленных исходов РА. Так, 400 больных РА (средний возраст 65 лет) [44] были разделены на 3 группы (табл. 4): больные, не получавшие ГК или получавшие их <3 мес; больные, получавшие ⩽7,5 мг/сут преднизолона длительно (>6 мес), и больные, получавшие >7,5 мг/сут преднизолона длительно (>6 мес). Из табл. 4 видно, как нарастают индекс HAQ, необходимость в эндопротезировании, приеме аспирина, статинов и антигипертензивных препаратов в зависимости от дозы и длительности приема преднизолона. Нами также было отмечено достоверное нарастание индекса HAQ у пациентов через 8 лет после начала РА при использовании ГК в качестве «bridge therapy» и применении далее минимальных доз ГК [45] по сравнению с больными, леченными контролируемо БПВП.

Длительный путь (более чем в 60 лет) определения места ГК в лечении РА подчеркивает сложность этой проблемы: быстрый эффект и подчас тяжелые отдаленные последствия, необходимость медленного снижения дозы и сохраняющаяся возможность обострения, нередко негативное отношение больных к ГК и, напротив, чрезмерное «увлечение» некоторых клиницистов этим видом терапии. Тем не менее видна тенденция к вдумчивому и осторожному подходу при рекомендации использовать ГК у больных РА, стремление уменьшить кумулятивную дозу ГК. Появление преднизолона с модифицированным высвобождением (примерно через 4–6 ч после приема) позволит минимизировать метаболические осложнения ГК-терапии и проводить более безопасное лечение РА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Conn DL. Resolved: low-dose prednisone is indicated as a standard treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2001;45(5):462–7. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200110)45:5%3C462::AID-ART366%3E3.0.CO;2-V.
2. Saag KG. Resolved: low-dose glucocorticoids are neither safe nor effective for long-term treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2001;45(5):468–71. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200110)45:5%3C468::AID-ART367%3E3.0.CO;2-A.
3. Moreland LW, O'Dell JR. Glucocorticoids and rheumatoid arthritis. Back to the future? *Arthritis Rheum*. 2002;46(10):2553–63. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.10567.
4. Conn DL, Lim SS. New role for an old friend; prednisone is a disease-modifying agent in early rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2003;15(3):193–8. DOI: http://dx.doi.org/10.1097/00002281-200305000-00004.
5. Насонов ЕЛ. Лечение ревматоидного артрита: роль глюкокортикоидов. Клиническая медицина. 1999;4:4–8. [Nasonov EL. Lechenie revmatoidnogo artrita: rol' glyukokortikoidov. *Klinicheskaya meditsina*. 1999;4:4–8. (In Russ.)]
6. Pincus T, Sakka T, Stein CM. Are long-term very low doses of prednisolon for patients with rheumatoid arthritis as helpful as high doses are harmful? *Ann Intern Med*. 2002;136(1):76–8. DOI: http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-136-1-200201010-00013.
7. Bijsma JW, Boers M, Saag KG, Furst DE. Glucocorticoids in the treatment of early and late RA. *Ann Rheun Dis*. 2003;62(11):1033–7. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.62.11.1033.
8. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocortisone; compound E) and the pituitary adrenocorticotropic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1949;24:181.
9. Report by the Joint Committee of the Medical Research Council an Nuffield Foundation on Clinical Trials of cortisone? ACTH/ and other therapeutic measures in chronic rheumatic diseases. A comparison of prednisolone with aspirin or other analgesics in the treatment of rheumatoid arthritis [first report]. *Ann Rheum Dis*. 1959;18:173–87. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.18.3.173.
10. Report by the Joint Committee of the Medical Research Council an Nuffield Foundation on Clinical Trials of cortisone? ACTH/ and other therapeutic measures in chronic rheumatic diseases. A comparison of prednisolone with aspirin or other analgesics in the treatment of rheumatoid arthritis [second report]. *Ann Rheum Dis*. 1960;19:331–7. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.19.4.331.
11. Bollet AJ, Black R, Bunim JJ. Major undesirable effects resulting from prednisolone and prednisone. *J Am Med Assoc*. 1955;158(6):459–63. DOI: http://dx.doi.org/10.1001/jama.1955.02960060017005.
12. Saag KG, Criswell LA, Sems KM, et al. Low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of their moderate-term effectiveness. *Arthritis Rheum*. 1996;39(11):1818–25. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.1780391107.
13. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1994;37(4):2529–33. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.1780370408.
14. Van Gestel AM, Laan RF, Haagsma CJ, et al. Oral steroids as bridge therapy in rheumatoid arthritis patients starting with parenteral gold: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Br J Rheumatol*. 1995;34(4):347–51. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/34.4.347.
15. Pincus T, Marcum SB, Callahan LF. Long-term drug therapy in rheumatoid arthritis in seven rheumatology ptivat practice: II. Second line drugs and prednisolone. *J Rheumatol*. 1992;19(12):1885–94.
16. Caplan L, Russell AS, Wolfe F. Steroids

for rheumatoid arthritis: the Honeymoon revisited (once again). Editorial. *J Rhematol*. 2005;32(10):1863–5.
17. Gotzsche PC, Johansen HK. Meta-analysis of short-term low dose prednisolone versus placebo and non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *BMJ*. 1998;316(7134):811–8. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/bmj.316.7134.811.
18. Criswell LA, Saag KG, Sems KM, et al. Moderate-term, low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.; 2004.
19. Gorter SL, Bijlsma H, Cutolo M, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1010–4. DOI: 10.1136/ard.2009.127332. Epub 2010 May 6.
20. Smolen J, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):964–75. DOI: 10.1136/ard.2009.126532. Epub 2010 May 5.
21. Van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertsz van Reesema DR, et al. Low-dose prednosone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med*. 2002;136:1–12. DOI: http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-136-1-200201010-00006,
22. Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M, et al. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD006356.
23. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3):492–509. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204573. Epub 2013 Oct 25.
24. Buttgereit F, da Silva JA, Boers M, et al. Standartised nomenclature for glucocorticoids dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(8):718–22. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.61.8.718.
25. Gaujoux-Viala C, Nam JL, Ramiro S, et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib — a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3):510–5. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204577. Epub 2014 Jan 7.
26. Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM, et al. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;156(5):329–39. DOI: 10.7326/0003-4819-156-5-201203060-00004.
27. Swensson B, Boonen A, Albertsson K, et al. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increase the remission rate: a two-year andomized trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(11):3360–70. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.21298.
28. Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum*. 2002;46(2):347–56. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.10083.
29. Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P, et al. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis etard radiographic progression over two years: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(11):3371–3380. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.21421.
30. Goekoop-Ruiterman YP, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BEST study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(11):3381–90. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.21405.
31. Heimans L, Wevers-de Boer KV, Visser K, et al. A two-step treatment strategy trial in patients with early arthritis aimed at achieving remission: the IMPROVED study. *Ann Rheum Dis*. 2013 May 28. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1136/annrheumdis-20130203243.
32. De Silva JA, Jacobs JW, Kirwan JR, et al. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence trial data. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(3):285–93.DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.038638. Epub 2005 Aug 17.
33. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoids therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(12):1560–7. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.072157. Epub 2007 Jul 27.
34. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs – a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;73(3):529–35. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204575. Epub 2014 Jan 8.
35. Dixon WG, Bansback N. Understanding the side effects of glucocorticoid therapy: shininh a light on a drug everyone thinks they know. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1761–4. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202021. Epub 2012 Jul 31.
36. Volkman ER, Rezai S, Tarp S, et al. We still don't` know how to taper glucocorticoids in rheumatoid arthritis, and we can do better. *J Rheumatol*. 2013;40(10): 1646–9. DOI: 10.3899/jrheum.130019.
37. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):609–22. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis – 2013: general characteristics and disputable problems. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):609–22. (In Russ.)]. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-609-22.
38. Van Tuyl LYD, Boers M, Lems WF, et al. Survival, comorbidities and join damage 11 years after COBRA combination therapy trial in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(5):807–12. DOI: 10.1136/ard.2009.108027. Epub 2009 May 17.
39. Graudal N, Jurgens G. Similar effects of disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids, and biologic agents on radiographic progression in rheumatoid arthrits. Meta-analysis of 70 randomized placebo-controlled or drug controlled studies, including 112 comparison. *Arthritis Rheum*. 2010;62(10):2852–63. DOI: 10.1002/art.27592.
40. Smolen JS, Aletaha D, Bijsma JWJ, et al. For the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):631–7. DOI: 10.1136/ard.2009.123919. Epub 2010 Mar 9.
41. Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalisation for pneumonia: association with prednisone, disease-modifying drugs, anti tumor necrosis factor therapy. *Arthrits Rheum*. 2006;54(2):628–34. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.21568.
42. Crowson CS, Hoganson DD, Fitz-Gibbon PD, Matteson EL. Development and validation of a risk score for serious infection in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(9):2847–55. DOI: 10.1002/art.34530.
43. Staa TP, Geusens P, Bijlsma JW, et.al. Clinical assessment of the long-term ris of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(10):3104–12. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.22117.
44. Panoulas VF, Douglas KM, Stavropoulos-Kalinoglou A, et al. Long-term exposure to medium-dose glucocortocoid therapy associates with hypertension in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(1):72–5. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kem311.
45. Чичасова НВ, Владимиров СА, Имаметдинова ГР и др. Функциональные исходы ревматоидного артрита при различных видах противовоспалительной терапии. Научно-практическая ревматология. 2010;48(2):30–6. [Chichasova NV, Vladimirov SA, Imametdinova GR, et al. Functional outcomes of rheumatoid arthritis during various proceduresof anti-inflammatory therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(2):30–6. (In Russ.)]. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2010-1413.